Aus der Medizinischen Poliklinik
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau.
Leiter: Prof. Dr. A. Bittorf.

Über Uroroseinurie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät der
Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau.

Vorgelegt von

Margarete Wawersik.

1932

Druck der Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei e. G. m. b. H.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Breslau.

Referent: Herr Prof. Dr. A. Bittorf.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Im Dezember 1931 wurde in der Medizinischen Universitätspoliklinik zu Breslau folgende Beobachtung gemacht: Bei einer Hämoglobinbestimmung verwandelte sich das Blut nach dem Vermischen mit der Salzsäure nicht in das braune salzsaure Hämatin, sondern es trat ein Farbumschlag in ein schönes Rosa ein. Das Serum zeigte ebenfalls eine rosarote Verfärbung.

Dieser Farbumschlag legte die Vermutung nahe, daß im Blut ein abnormer Farbstoff sei, bezw. dessen Vorstufe, aus dem unter Einwirkung der Salzsäure der Farbstoff entsteht. Ebenso wahrscheinlich war es, daß der Urin dasselbe Verhalten zeigen würde. Äußerlich war an ihm nichts Auffälliges zu bemerken. Nach Zusatz einiger Kubikzentimeter konzentrierter Salzsäure trat jedoch eine Rosafärbung ein, die intensiver wurde, wenn man einige Tropfen einer gesättigten Chlorkalklösung dazu gab.

Es wurde meine Aufgabe, die Natur dieses Farbstoffes und seine klinische Bedeutung festzustellen.

Dazu ist eine Orientierung über die im Harn auftretenden Farbstoffe, ihre Eigenschaften und Entstehungsbedingungen notwendig.

Als der Urin als das der Untersuchung am leichtesten zugängliche Ausscheidungsprodukt des Körpers eingehendster Untersuchungen unterzogen wurde, spielte auch das Studium der Harnfarbe eine große Rolle. Am nächstliegenden war die Untersuchung des dem Urin die gelbe Farbe verleihenden Urochroms. Dann fand man das Uroerythrin, das die Rotfärbung vieler normaler Harne und des Sedimentum lateritium bedingt, Urobilin und Bilirubin im Harn Ikterischer, Hämoglobin bei manchen Fällen von Sepsis, Morchel-, Knollenblätterschwamm-, Schwefelwasserstoff- und Arsenvergiftung, Hämatin nach

Schwefelsäurevergiftung. In gewissen weinroten Urinen stellte man Hämatoporphyrin fest und bemerkte den Zusammenhang zwischen Hämatoporphyrinurie und Bleiintoxikationen und Sulfonalvergiftung. Ferner beobachtete man die Ausscheidung eines braunschwarzen Farbstoffes durch den Urin bei melanotischen Neubildungen. Eine andere dunkle Verfärbung des Urins führte zur Kenntnis einer eigenartigen Störung des intermediären Stoffwechsels, der Alkaptonurie, bei der der Organismus die Fähigkeit verloren hat, Homogentisinsäure, ein normales Abbauprodukt des Tyrosins und Phenylalanins, weiter abzubauen. Beim Stehen an der Luft nimmt solcher Harn eine intensive Dunkelbraunfärbung an.

Da oft schon der frische Urin die Farbveränderung zeigt, da sie in anderen Fällen aber erst nach längerem Stehen des Urins auftritt, mußten außer den präformierten Farbstoffen noch deren Muttersubstanzen vorhanden sein, aus denen sie nach einem bestimmten chemischen Vorgang entstehen.

So fand man das Urobilinogen, das Melanogen und verschiedene andere Chromogene, auf die man durch die Farbveränderung des Urins nach Zusatz gewisser chemischer Reagentien aufmerksam wurde. Es traten blaue und rote Farbstoffe auf, denen die einzelnen Autoren die verschiedensten Namen gaben. Erst später, als die Identität des Cyanurins, des Uroglaucins, Urocyanins, Harnblaus mit dem aus dem Indikan stammenden Indigoblau sicher gestellt war, wurde die Nomenklatur einfacher.

Das Indigoblau wird mitunter von einem roten Farbstoff begleitet, den Rosin Indigorot nannte. Auch hier wurde durch Vergleich zahlreicher bereits beschriebener roter Farbstoffe festgestellt, daß sie mit ihm identisch sind. Hellers Urrhodin, Hoppe-Seylers Indirubin, Nenckis Indigkarmin, Plószs Urorubin und die von Chiari, Kahler, Ortweiler, Frd. Müller, Thudichum, Wyss und anderen beobachteten Farbstoffe sind nichts anderes als das von Rosin genau charakterisierte Indigorot.

Doch damit ist die Zahl der roten Farbstoffe nicht erschöpft. Erwähnt seien noch der „rote Farbstoff“ von Giacosa, Leubes „pathologischer Harnfarbstoff“, Harleys Urohämatin, Baumstarks

Urorubrohämatin und Urofuscohämatin, die er im Harn eines Leprakranken nachgewiesen hat und deren Spektren denen des Oxyhämoglobins oder metallischen Hämatoporphyrins ähnlich sind.

Neben dem Indigorot kommen mitunter noch andere rote Farbstoffe vor, die früher mit ihm identifiziert worden sind.

Der Nachweis des Indigorots geschieht nach der Jaffèschen Indikanprobe: Nach Versetzen des Urins mit konzentrierter Salzsäure und einigen Tropfen einer gesättigten Chlorkalklösung tritt ein Farbstoff auf, der leicht in Cloroform übergeht. Nach Rosenbach genügt die Behandlung mit Salpetersäure, in gleicher Weise wirken Salzsäure und Salpetersäure mit oder ohne Zusatz eines Oxydationsmittels.

Um diesen Farbstoff als Indigorot zu erkennen, macht man den Harn alkalisch und schüttelt mit Äther aus, wobei der Äther den Farbstoff aufnimmt. Im Spektrum zeigt das Indigorot einen nicht scharfbegrenzten Absorptionsstreifen im Grün, etwa von D bis F 23 G reichend.

Wenn die Rotfärbung nach Zusatz des Alkalis verschwindet, um nach erneutem Ansäuern sofort wieder aufzutreten, handelt es sich nicht um Indigorot. Diese Eigenschaft hat das Urorosein, das in Wasser und verdünnten Säuren bis zu einem bestimmten Grade löslich ist und von Amylalkohol, nicht aber von Äther, Chloroform, Benzol oder Kohlenwasserstoff aus den Lösungen aufgenommen wird. Es zeigt ein schmales, scharfbegrenztes Absorptionsband bei λ 557 (D 48 E). Da der Farbstoff wenig haltbar ist, verblaßt der rosagefärbte Urin nach einigen Stunden.

Daß der von Arnold beschriebene und Nephrorosein benannte Farbstoff etwas anderes sei als das Urorosein, ist nicht anzunehmen. Er trete meist in Begleitung des Uroroseins auf unterscheide sich von ihm nur durch einen von b bis zur Mitte zwischen b und F reichenden Absorptionsstreifen. Da beide Farbstoffe meist zusammen vorkommen, gibt es ein aus zwei Streifen bestehendes Spektrum, und wenn gleichzeitig Urobilin vorhanden ist, nimmt der zweite Streifen den ganzen Raum von b bis F ein. Zur Darstellung des Uroroseins ist

nach Arnold die Salzsäure geeigneter, zur Darstellung des Nephroroseins die Salpetersäure. Die Uroroseinreaktion trete sofort auf, die des Nephroroseins dagegen erst nach 5 bis 10 Minuten.

Beim Behandeln des Urins mit Säure kann auch das Urochrom die Quelle eines roten Farbstoffes werden: beim Versetzen mit einer organischen oder anorganischen Säure färbt sich der Harn kirsch- bis ziegelrot, was Anlaß zu Verwechselungen mit Indigorot und Urorosein geben kann. Alkalien bringen den Farbstoff zum Verschwinden, nach Säurezusatz tritt er wieder auf, mit Äther oder Chloroform läßt er sich nicht extrahieren. Im Spektrum ist kein besonderes Band zu erkennen. Daß es sich wahrscheinlich um ein Derivat des Urochroms handelt, geht daraus hervor, daß mit basischem Bleiacetat entfärbter Urin die Farbreaktion nicht mehr gibt.

Auch Arzneimittel können die Ursache für Farbveränderungen des Urins sein.

Nach Einnahme von Pyramidon zeigt der Harn oft ein himbeerrotes Aussehen, das von der Rubazonsäure herrührt, als welche das Pyramidon ausgeschieden wird. Im Sediment sind rote Kristallnadeln zu finden, die sich in Alkalien und Ammoniak mit purpurroter Farbe lösen.

Auch die Antipyretica der Anilinreihe geben dem Harn ein rotgelbes Aussehen. Wenn man ihn mit Salzsäure versetzt, wird die Färbung intensiver. Von Chloroform und Amylalkohol wird der Farbstoff aufgenommen.

Nach Gebrauch von Purgen (-Phenolphthalein) oder der emodin- und chrysophansäurehaltigen Abführmittel (Rhabarber, Aloe, Sennesblätter, Cortex frangulae) nimmt der Urin ebenfalls eine braungelbe Verfärbung an, die durch Zusatz von Alkali in Rot übergeht.

Ebenso verhält sich Urin, der die verschiedenen Oxydationsprodukte des Santonins enthält.

Für eine rotviolette Verfärbung des Urins wird ferner noch das „Skatolrot“ verantwortlich gemacht. Brieger gewann es

aus Harn von Kaninchen, denen er Skatol subkutan injiziert hatte, Mester aus Hundeharn nach Verfütterung von Skatol beim Anstellen der Indikanreaktion.

Da Skatol ein Produkt der Eiweißfäulnis ist, nahm Mester an, das Skatolrot müsse in jedem Harn vorhanden sein. Ehe das Chromogen des Uroroseins bekannt war, wurden diese beiden Farbstoffe für identisch gehalten, weil sie in den chemischen Reaktionen und im spektroskopischen Verhalten annähernd übereinstimmen. Im menschlichen Harn ist jedoch Skatolrot noch nicht mit Sicherheit nachgewiesen. Wo man es gefunden zu haben glaubte, erwies es sich entweder als Urorosein oder als ein Gemisch von Indigoblau und Indigorot.

Der Urin unseres Patienten zeigte äußerlich nichts Besonderes. Er sah hellgelb aus. Die Rotfärbung trat erst nach dem Zusatz von Salzsäure auf. Da eins der genannten Antipyretica nicht genommen worden ist, konnte es sich nur um Indigorot, Urorosein oder das Urochromderivat handeln.

Letzteres ließ sich leicht ausschließen. Nach Fällung mit Bleiacetat gab das entfärbte Filtrat nach Versetzen mit Salzsäure und Natriumnitrit noch dieselbe schöne Rotfärbung. Sie verschwand nach Zusatz von Kalilauge, eine Eigenschaft, die diesen Farbstoff vom Indigorot unterscheidet. Nach Ansäuern trat er wieder auf, und nach Ausschütteln mit Amylalkohol ging er in diesen über, nicht aber in Äther, wie es das Indigorot getan hätte, auch nicht in Chloroform. Die Farbreaktion trat sowohl nach Versetzen des Urins mit konzentrierter als auch 25-prozentiger Salzsäure oder Schwefelsäure oder mit konzentrierter Salpetersäure auf. Der Zusatz eines Oxydationsmittels (einige Tropfen einer 1%igen Natriumnitrit- oder einer gesättigten Chlorkalklösung) ließ die Färbung intensiver werden. Die Reaktion ging jedesmal in der Kälte vor sich, Erhitzen beeinflußte ihre Intensität nicht. Nach längerem Stehen verblaßte die Farbe. Der gefärbte Urin wie sein amylalkoholischer Auszug zeigten im Spektrum einen Streifen im Grün zwischen D und E. Bei sehr schwacher Konzentration ist er leicht zu übersehen, bei starker Rosafärbung ist das ganze violette Ende des Spektrums verdunkelt.

Die Reaktion war sowohl im frischgelassenen als auch im länger gestandenen Urin positiv. Ihre Stärke zeigte eine gewisse Abhängigkeit von dem Zustand des Patienten.

Wenn die Rosafärbung nach der angewandten Methode nur schwach ausfiel, bewährte sich folgendes Verfahren: Der Urin wird mit Bleiacetat oder Tierkohle entfärbt, das Filtrat durch Erhitzen konzentriert. Dadurch wird eine vorher schwache Reaktion deutlich positiv. Oder aber der mit Salzsäure versetzte Urin wird mehrmals durch das gleiche Filter gegossen. Ist der Farbstoff vorhanden, so haftet er am Filter und läßt sich mit Amyl- oder Äthylalkohol in rosa Färbung extrahieren.

Auf Grund dieser Eigenschaften kann es sich bei dem Farbstoff nur um Urorosein handeln.

Da ein bestimmter Parallelismus zwischen der Stärke der Uroroseinreaktion und dem Befinden des Patienten auffiel, sei hier seine Krankengeschichte eingefügt:

Es handelt sich um einen 34 jährigen Mann, der bis 1918 immer gesund war. Am Kriege nahm er als Gebirgssoldat teil. Bei einem Brückenbau mußte er längere Zeit im Wasser stehen. Dabei zog er sich eine Erkältung zu und lag wegen einer Lungenentzündung 3 Wochen im Lazarett. Seitdem litt er häufig an Bronchialkatarrh und Rippenfellentzündung. Einen quälenden Husten hat er nie mehr ganz verloren. 1929 manifestierte sich eine Herzerkrankung. Er bekam geschwollene Füße und Unterschenkel und litt zeitweise schon nach ganz geringen Anstrengungen an großer Atemnot.

Im Dezember 1931 suchte er die Medizinische Universitätspoliklinik zum ersten Male auf. Auffallend waren seine Dyspnoe, sein cyanotisches Aussehen und die Trommelschlägelfinger. Der Thorax besaß nur eine geringe Exkursionsfähigkeit, die Lungengrenzen waren kaum verschieblich. Schallverkürzung im Bereich der beiden Oberlappen. Über der ganzen Lunge Giemen und grob- bis mittelblasige Rasselgeräusche, über den Oberlappen pleuritisches Reiben. Das Herz ist nach links kaum, nach rechts etwa 2 querfingerbreit über den rechten Sternalrand verbreitert. Man hört ein systolisches Geräusch,

das über der Pulmonalarterie am stärksten ist. Der 2. Pulmonalton ist laut und klingend.

Abdomen: Die Leber überragt den Rippenbogen 2—3 querfingerbreit, sie ist stark druckempfindlich. Keine nachweisbare Milzschwellung, kein Ascites.

Es bestanden mäßige Schienbein- und Knöchelödeme. Temperatur und Pulsfrequenz normal. Blutdruck 110 zu 70 mm Hg. Im Urin eine leichte Eiweißtrübung und Urobilinogenreaktion.

Polycytämie: 6,34 Millionen Erythrocyten.

Nach dem Röntgenbild handelt es sich um eine chronische indurative interstitielle Pneumonie beider Oberlappen. Auch in den unteren Lungenlappen sind kleine indurative bronchopneumonische Herde.

Die dauernden bronchitischen, pneumonischen und pleuritischen Prozesse haben schließlich zu einer Druckerhöhung im kleinen Kreislauf und Sklerose der Pulmonalarterie geführt. Die weiteren Folgen dieser Erkrankung sind Insuffizienzerscheinungen von seiten des Herzens, mit denen er in die Poliklinik kam. Die Uroroseinreaktion war ein Zufallsbefund nach den am Blute gemachten Beobachtungen. Bei wiederholter Urinkontrolle zeigte sich folgendes: Im Stadium deutlicher Herzinsuffizienz ist die Farbreaktion am stärksten. Nach erheblicher Besserung, annähernd erreichter Kompensation (der Patient ist außer Bett und kann sich mit leichter Arbeit beschäftigen, die Eiweiß- und Urobilinreaktion ist verschwunden) wird die Uroroseinreaktion gegenüber den früheren Untersuchungen erheblich schwächer, ohne jedoch ganz zu verschwinden.

Als während der Beobachtungszeit von neuem Insuffizienzerscheinungen auftraten, wurde auch die Chromogenausscheidung vermehrt.

Es wurde die Frage gestellt, wann und wo hat man schon früher das Auftreten dieses Farbstoffes beobachtet und welche klinische Bedeutung kommt ihm zu?

Nencki und Sieber waren die ersten, die diesen Farbstoff nach Ansäuern des Urins mit 25 prozentiger Salz- oder Schwefelsäure in der Kälte auftreten sahen und sein spektroskopisches Verhalten feststellten.

Später hat sich Rosin mit der Untersuchung dieses Farbstoffes befaßt. Ihm, dem es zuerst gelungen ist, das Indigorot aus dem Urin in reinem Zustand zu gewinnen, gebührt das Verdienst, die unterschiedlichen Eigenschaften des unter ganz ähnlichen Bedingungen entstehenden Indigorots und Uroroseins gegenübergestellt zu haben, so daß eine Verwechselung oder Gleichsetzung beider Farbstoffe nicht mehr möglich ist.

Weitere Untersuchungen haben die Vermutung nahe gelegt, daß das Urorosein ein aus im Harn vorhandener Indolessigsäure stammender Farbstoff, letztere also sein Chromogen sei.

Schon Rosin hat sich bemüht, das Chromogen darzustellen. Seine Untersuchungen führten aber zu keinem endgültigen Resultat. Er glaubte es in Gestalt von farblosen, durchsichtigen Nadeln, die sich in Alkohol und Wasser lösten und bei Berührung mit Mineralsäure in Gegenwart von Chlor sich rotfärbten, gefunden zu haben. Bei Behandlung mit Salzsäure und Chlorbarium gab es keinen Niederschlag von Bariumsulfat, es handelte sich also nicht um eine Ätherschwefelsäure wie beim Chromogen des Indigorots. Wenn die Kristalle auch nicht das gesuchte Chromogen waren, so haftete es ihnen doch sicher an, so daß aus diesen Verunreinigungen das Urorosein entstehen konnte.

Erst Herter gelang es, die Indolessigsäure als Chromogen des Uroroseins in kristallinischem Zustande darzustellen. Es sind kleine seidenglänzende Plättchen, die ihren Schmelzpunkt bei 160 bis 162 Grad haben und beim weiteren Erhitzen β-Methylindol (Skatol) abspalten.

Das prompte Auftreten der Uroroseinreaktion nach Zusatz der Säure ist nur dann möglich, wenn im Urin gleichzeitig Indolessigsäure und Nitrite vorhanden sind. Genügt die Säure allein nicht, eine deutliche Rosafärbung hervorzurufen, so ist die Zugabe von Nitriten oder einer anderen oxydierenden Substanz nötig, oder man muß den Urin längere Zeit an der Luft stehen lassen, damit sich die Oxydation langsam vollziehen kann.

Herter sah die Reaktion nur dann auftreten, wenn die Urine 12 bis 24 Stunden gestanden haben. Die Reduktion der Nitrate in Nitrite durch bakterielle Zersetzung im gestan-

denen Harn wäre dann ein begünstigendes oder das auslösende Moment für die sofortige Farbreaktion nach dem Säurezusatz.

Ellinger schreibt: „Daß in einem frischen Harn die Uroroseinreaktion nach Nenckis Vorschrift positiv ausfällt, ist bisher nicht erwiesen. Es ist sehr wohl denkbar, daß durch bestimmte bakterielle Zersetzung im Darm eine gleichzeitige Bildung und Ausscheidung von Indolessigsäure und Nitriten herbeigeführt werden kann, so wie die gleichzeitige Bildung von Indol und Nitriten durch den Choleraerreger bekannt ist."

Die Behauptung, daß nur gestandene Urine die Uroroseinreaktion geben, besteht nach der vorstehenden eigenen, einer von Gutstein und einer anderen von Gröber gemachten Beobachtung nicht zu recht. Gutstein beschreibt einen Fall, in dem unter allen Zeichen einer heftigen Nierenkolik lebhaft rotgefärbter Urin entleert worden ist. Der Urin war klar, von stark saurer Reaktion und enthielt Spuren von Eiweiß. Im Sediment fanden sich mäßig zahlreiche Erythrocyten, Epithelien und Calciumoxalatkristalle. Die van Deensche Probe war negativ. Die Rotfärbung des Urins verwandelte sich nach Zusatz von Natronlauge in gelb, um nach Ansäuern mit Essigsäure sofort wieder aufzutreten. Nach Zusatz von Salzsäure und einiger Tropfen von Dimethylparaminobenzaldehyd wurde die Rotfärbung intensiver. Die spektroskopische Untersuchung ergab ein diffuses Absorptionsband in der Gegend des Urobilins. Auf Grund des chemischen und spektroskopischen Verhaltens hielt Gutstein diesen Farbstoff für das Nephrorosein von Arnold. Über dessen Beziehungen zum Urorosein ist oben berichtet worden. Wahrscheinlicher ist es, daß hier kein vom Urorosein verschiedener Farbstoff vorlag. Das erwähnte Absorptionsband dürfte sicherlich von im Urin vorhandenen Urobilin herrühren. Dafür sprechen verschiedene Angaben Gutsteins: das subikterische Aussehen der Patientin, die starke Druckschmerzhaftigkeit im rechten Hypochondrium, der vermehrte Urobilinogengehalt des Urins (intensive Rotfärbung nach Zusatz von Ehrlichs Reagenz.)

Auch in dem von Gröber beobachteten Falle zeigte der frischentleerte Urin einen reichlichen Gehalt an Urorosein, ohne daß erst in vitro die Umwandlung des Chromogens in Farbstoff unter Säureeinwirkung vor sich gegangen ist.

Bis dahin war in der Literatur kein Fall beschrieben, in dem dieser Farbstoff nicht als Chromogen, sondern im präformierten Zustand ausgeschieden wurde. Damit ist nicht nur die Annahme widerlegt, daß nur gestandene Urine eine positive Uroroseinreaktion geben, sondern es ist sogar vielmehr der Beweis erbracht, daß die Umwandlung des Chromogens in den Farbstoff schon innerhalb der Harnwege vor sich gehen kann. Voraussetzung dafür ist eine genügend große Acidität des Harns. Für das Vorhandensein stark saurer Valenzen spricht die Tatsache, daß schon der Zusatz von Essigsäure genügte, um den Farbstoff aus dem farblosen Alkalisalz wieder frei zu machen, während sonst organische Säuren diese Verbindung nicht zu zerlegen vermögen.

Forschbach berichtet über einen weiteren Fall von Uroroseinurie. Ein 21 jähriges Mädchen erkrankt mit eklampsieartigen Krämpfen und verfällt bald in einen komatösen Zustand. Der Urin sieht rot gefärbt aus, enthält einzelne Erythrocyten und hyaline Cylinder und gibt eine positive Eiweißreaktion. Bei der nächsten Untersuchung sieht der Urin normal gelb aus und zeigt die Rotfärbung erst nach Zusatz von Salzsäure. Der Farbstoff geht in Amylalkohol über. Auf Grund seines spektroskopischen Verhaltens handelt es sich um Urorosein.

Über die Häufigkeit des Auftretens der Uroroseinreaktion haben schon die älteren Forscher Untersuchungen aufgestellt. Nencki und Sieber geben sie mit 10% aller untersuchten pathologischen Urine an.

Nach Rosin ist sie noch häufiger. Er will das Urorosein in Spuren auch im normalen Harn gefunden haben. Auf seine Anregung hin untersuchte Wechselmann eine große Zahl von Urinen bei den verschiedensten Erkrankungen. Er stellte mit jedem Urin eine fünffache Probe an und verglich die Intensität der Rotfärbung

1. nach Anwendung von Salzsäure in der Kälte,
2. nach Anwendung von Salpetersäure in der Kälte,
3. und 4. nach Anwendung von Salz- und Salpetersäure in der Wärme,
5. nach Anwendung von Salzsäure und Chlorkalk.

In vielen Fällen wurde die Reaktion erst beim Erhitzen des Urins mit der Mineralsäure deutlich positiv. Da die spektroskopische Untersuchung fehlt, sind die Befunde nicht ganz eindeutig, da namentlich durch Säure und Erhitzen das Urochrom in einen roten Farbstoff übergehen kann.

Die Ergebnisse seiner Untersuchung stimmen im übrigen mit denen von Nencki und Rosin überein: Eine positive Reaktion tritt auf bei Anämien, Phthisen, Miliartuberkulosen, Diabetes-mellitus in vorgeschrittenen Stadien, wo es bereits zu hochgradiger Kachexie gekommen ist.

In den von Gutstein und Forschbach beobachteten Fällen lag eine schwere Niereninsuffizienz vor, die in kurzer Zeit letal ausging. In dem von mir beschriebenen Falle von Uroroseinurie handelt es sich um eine Herzinsuffizienz nach jahrelanger vermehrter Inanspruchnahme des Herzens wegen der Druckerhöhung im kleinen Kreislauf.

Gutstein nimmt als Ursache der Farbstoffausscheidung eine Stoffwechselstörung hypothetischer Natur an, die zur Entstehung eines abnormen Farbstoffes geführt hat. Durch dessen ständige Ausscheidung sei es sekundär zu einer irreparablen Nierenschädigung gekommen. Ebenso ist Forschbachs Anschauung: Der Farbstoff sei das Produkt einer Anomalie des intermediären Eiweißstoffwechsels, durch dessen Ausscheidung die Niere zu entzündlicher Reaktion gebracht ist. Er folgert dies aus der Beobachtung, daß das Blut wie auch länger stehendes Serum eine kirschrote Färbung zeigt, eine Eigenschaft, die auch das Blut unseres Patienten hatte. Ähnlich verhielt sich das Serum in Gröbers Falle. Seine eigenartige rosarote Verfärbung legte den Gedanken nahe, daß die Uroroseinreaktion auch im Blute stattgefunden habe.

Nach Herters Untersuchungen ist aber die Farbstoffbildung ein sekundärer Prozeß. Das Primäre ist die Entstehung seines Chromogens aus den Abbaustoffen der Eiweißkörper. Er gewann die Indolessigsäure zum ersten Mal aus dem Harn eines an Verdauungsstörungen leidenden Kindes und fand sie auch im Darminhalt. Als Quelle kommt nur das den Indolkern enthaltende Trypthophan in Betracht, aus dem es bei der

Darmfäulnis entsteht. Das Trypthophan wird gewöhnlich zu Indol und Skatol abgebaut. Aus dem Indol entsteht durch Oxydation Indoxyl, das an Schwefelsäure gebunden und als Indoxylschwefelsäure oder Indikan ausgeschieden wird.

Warum es in manchen Fällen nicht zur Bildung der Indoxylschwefelsäure kommt, sondern Indolessigsäure entsteht, ist nicht geklärt. Es könnte eine abnorme Darmflora in Frage kommen. Herter fand den Bazillus bifidus communis (Tissier), der auch in Traubenzuckerbouillonkulturen Indolessigsäure bildet, in überwiegender Menge in den Darmbakterien. Nach Hopkins und Cole entsteht sie durch von Bakterium coli verursachte Eiweißfäulnis.

Wenn Indolessigsäure in erheblicher Menge gebildet und resorbiert wird, müßte sie ein Bestandteil des Reststickstoffes sein und in der Analyse des Rest-N gefunden werden können. Über den Indikangehalt sind qualitative und quantitative Untersuchungen gemacht worden; Indolessigsäure ist dagegen nirgends erwähnt. Das mag seinen Grund darin haben, daß ihr Vorkommen im Blut nur erst ganz selten festgestellt wurde. Außer dem von Forschbach und jetzt von mir beschriebenen Falle, sind in der Literatur bisher keine derartigen Beobachtungen veröffentlicht worden.

Da die Indolessigsäure wie das Indikan ein Produkt der Eiweißfäulnis ist, müßte man annehmen, sie in den gleichen Fällen vermehrt zu finden, in denen es zu einer gesteigerten Indikanbildung kommt: Bei Typhus, Peritonitis, bei den verschiedenartigen Passagehindernissen und Darmverschlüssen. Aber in keinem Bericht über Uroroseinurie findet sich ein Hinweis auf einen speziell im Darm lokalisierten Prozeß. Immer sind es chronisch verlaufende, allmählich zu allgemeinem Kräfteverfall führende Krankheiten. Die Uroroseinreaktion läßt sich also nicht als diagnostisches Hilfsmittel für eine bestimmte Erkrankung verwerten.

In allen Fällen von Uroroseinurie hat wahrscheinlich der chronische Krankheitsprozeß zu einer Kreislaufschwäche geführt, wodurch es wie in Lunge, Leber, Nieren auch zu einer Stauung im Intestinaltrakt kommt, was die Bildung der Indolessigsäure begünstigen kann.

Zusammenfassung.

1. Uroroseinurie tritt auf bei vielen chronisch verlaufenden zu allgemeinem Kräfteverfall führenden Krankheiten.
2. Das Chromogen des Farbstoffes entsteht bei der Eiweißfäulnis aus dem Trypthophan unter noch nicht geklärten Bedingungen.
3. Es läßt sich qualitativ im Blut nachweisen. Quantitative Untersuchungen sind noch nicht gemacht worden.

Literaturangaben.

H. Wolff: Über Indigurie. Inauguraldissertation Berlin 1887.

Rosin: Über das Indigorot. In Virchows Archiv Band 123. 1891.

Wechselmann: Beiträge zur Kenntnis des Uroroseins. Inauguraldissertation Berlin 1906.

Grosser: Über das Verhalten von zugeführtem Indol und Skatol im Organismus. Zeitschrift für physiologische Chemie, Band 44. 1905.

Porcher und Hervieux: Untersuchungen über Skatol. Zeitschrift für physiologische Chemie Band 45.

Arnold: Über das Vorkommen eines dem Urorosein nahestehenden Farbstoffes. Zeitschrift für physiologische Chemie Band 61. 1909.

Riesser: Zur Chemie des Uroroseins. Inauguraldissertation Königsberg 1911.

Gutstein: Über einen Fall von Nephroroseinurie. Zeitschrift für klinische Medizin Band 84. 1917.

Forschbach: Über Ausscheidung eines roten Farbstoffes im Harn. Zeitschrift für klinische Medizin Band 85. 1918.

Gröber: Ein Fall von Uroroseinurie. Persönliche Mitteilung von Herrn Prof. Bittorf.

Hammarsten: Über Hämatoporphyrin im Harn. Skandinavisches Archiv für physiologische Chemie B. 45.

Neubauer-Huppert: Analyse des Harns. 1913.

Landois-Rosemann: Lehrbuch der Physiologie. 1919.

Lebenslauf.

Am 25. Februar 1905 wurde ich als Tochter des Schlossermeisters Robert Wawersik in Breslau geboren. Ich bin evangelisch und preußischer Staatsangehörigkeit. In Breslau besuchte ich das Oberlyzeum der Cecilienschule und bestand Ostern 1924 die Reifeprüfung. Nach Absolvierung der Seminarklasse des Oberlyzeums und Ablegung der Lehramtsprüfung Ostern 1925 wurde ich im Sommersemester 1925 in Breslau zum Studium der Medizin immatrikuliert. Nach 4 vorklinischen Semestern bestand ich die ärztliche Vorprüfung, und nach dem 10. Semester legte ich die ärztliche Staatsprüfung ab, die ich am 7. Juni 1930 beendete.

Während der Medizinalpraktikantenzeit war ich am Stadtkrankenhaus in Zittau und am evangelischen Krankenhaus in Pforzheim. Hier erhielt ich nach meiner Approbation am 1. Juli 1931 eine Assistentenstelle. Während meiner Ferien im Dezember 1931 hatte ich Gelegenheit, in der medizinischen Universitätspoliklinik die beschriebene Beobachtung über Urorosein zu machen. Herrn Prof. Bittorf bin ich für die freundliche Überlassung dieses Falles zu großem Dank verpflichtet.